

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960 - N° 904

Essai d'utilisation de
I'HYPERTENSINE II SYNTHÉTIQUE
dans le traitement
du collapsus cardiovasculaire

PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur J. BAUMANN

1960

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

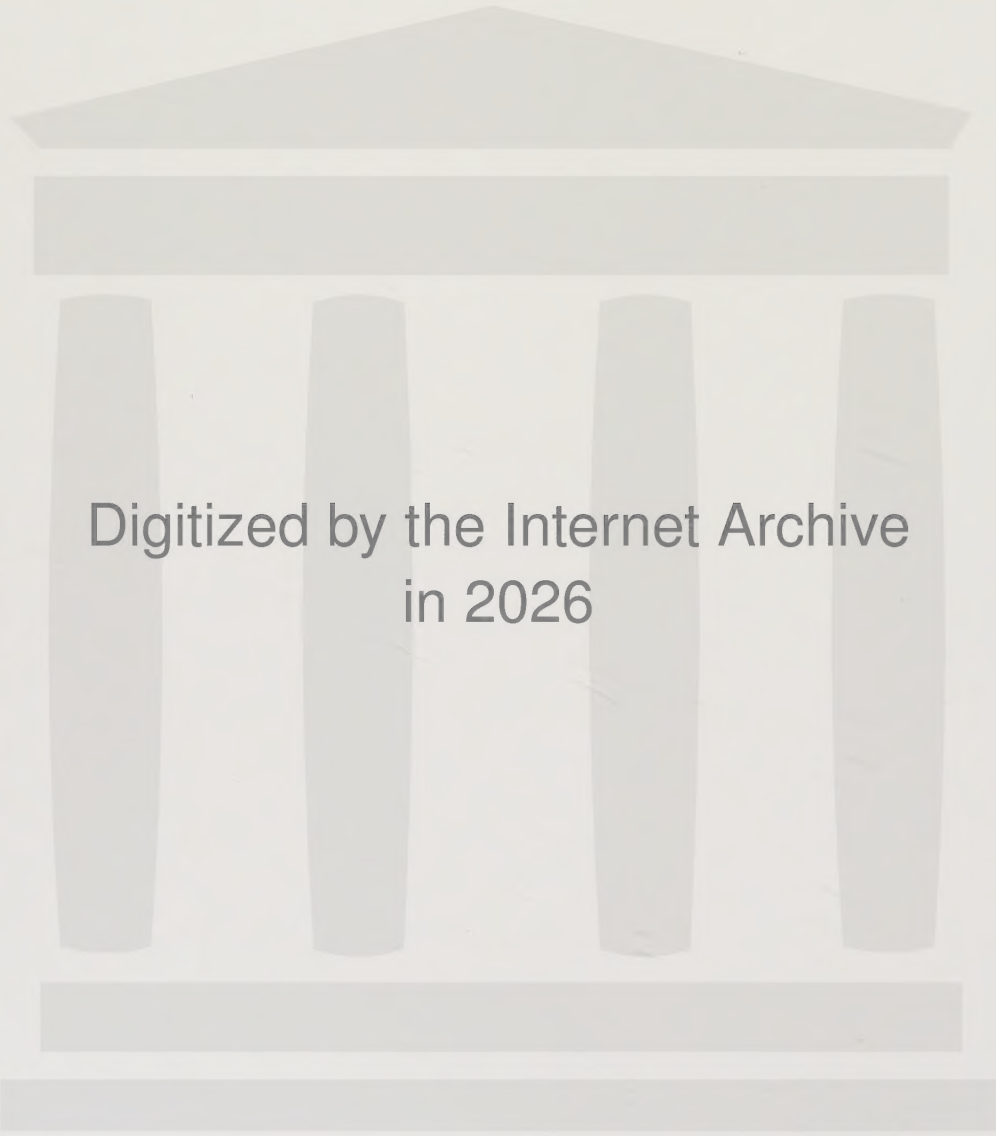
(Diplôme d'Etat)

PAR

Madame KARPMAN-BOUTET Sylvia

NÉE COENCA

le 26 Août 1931 à Paris, Externe des Hôpitaux de Paris



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554021_0002

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 - N° 904

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Madame K A R P M A N - B O U T E T Sylvia

née COENCA

le 26 août 1931

à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

ESSAI D'UTILISATION DE L'HYPERTENSINE II SYNTHETIQUE
DANS LE TRAITEMENT DU COLLAPSUS CARDIOVASCULAIRE

Président : Monsieur le Professeur J. BAUMANN



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.),
 DEBRE (E.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
 LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.),
 STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN :Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESSEUR :Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biochimie médicale (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biologie médicale (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Institut G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
{ Beaujon	SICARD (A.)
{ Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales { Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
{ Saint-Antoine	GOSSET (J.)
{ Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)	GAUDART-d'ALLAINES (F. de)

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl.-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	{ Boucicaut LENEGRE (J.)
	{ Broussais SOULIE (P.)
	{ Cochin JUSTIN-BESANCON (L.)
	{ Hôtel-Dieu BARIETY (M.)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque LACOMME (M.)
	{ Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)

MM.

Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Prof. à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie (Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Physique médicale (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
PROFESSEURS AGREGES,
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES.

MM.

Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Melle P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)

Bactériologie	{ NEVOT (A.), pr.s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr.s.ch. POLONOVSKI (J.), m.conf.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) pr.s.ch.
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr.s.ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.) { GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.)

MM.

	(CHATELIN (C.-L.)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J.)
	(FLABEAU (F.)
	(GERMAIN (A.)
Pathologie chirurgicale	(LAURENCE (G.), agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.)
	(CROSNIER (J.)
	(HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(RICHEL (G.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BOUR (H.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISSAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CASTAIGNE (P.), m.conf.
	(CATINAT (J.)
Pathologie médicale	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(FREZAL (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(LICK (J.)
	(PEQUIGNOT (H.), m.conf.
	(ROYER (P.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)

MM.

Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m.conf., pr.s.ch. KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.conf.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr.s.ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{ BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

MM.

Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. à titre pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	Mr. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.) Mlle CHAINTREUIL (G.) Mlle HURE (A.)
Conservateur en chef	Mr le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlle DUMAITRE (P.) Mlle GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Mlles LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma mère,

A la mémoire de mon père,

A mon époux,

A mes frères.

A Monsieur le Professeur BAUMANN,
Professeur d' Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre
respectueuse reconnaissance.

A monsieur le Docteur NEDEY,
Médecin-Chef du Service de Réanimation
au Centre Médico-Chirurgical Foch

Qui nous a inspiré ce travail
et nous a guidée avec
bienveillance

Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de notre
gratitude.

A Monsieur le Docteur VOURE'H,
Professeur Agrégé,
Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie
des Hôpitaux de Paris,
Médecin-Chef du Service d'Anesthésiologie
au Centre Médico-Chirurgical Foch

Qui nous a fait profiter de
son enseignement et nous a
conseillée dans ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre
reconnaissance.

A monsieur le Docteur POCIDALO,

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Claude Bernard

à Monsieur le Docteur LEGRAIN

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui nous ont prêté leur
concours dans ce travail.

Qu'ils veuillent bien trouver
ici l'expression de nos
remerciements.

A nos maîtres d'externat :

Monsieur le Docteur H.P. KLOTZ,

Monsieur le Docteur HEPP,

Monsieur le Professeur Agrégé J. RAVINA,

Monsieur le Docteur P. BOURGEOIS,

Monsieur le Docteur OMBREDANNE,

Monsieur le Professeur de SEZE.

A tous les médecins de

HACKENSACK GENERAL HOSPITAL (U.S.A.)

Leur accueil amical nous
a initiée à la pratique
médicale américaine.

A nos maîtres d'Anesthésiologie :

Monsieur le Docteur NETZ,
Diplomate, American Board of Anesthesiology,
Director, Department of Anesthesiology
à HACKENSACK HOSPITAL (U.S.A.)

Monsieur le Docteur ALLUAUME,
Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie
des Hôpitaux de Paris

Mademoiselle le Docteur JACQUIN,
Médecin-Assistant d'Anesthésiologie
des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur VOURE'H,
Professeur Agrégé,
Médecin-Adjoint d'Anesthésiologie
des Hôpitaux de Paris

Qu'ils trouvent ici le
témoignage de notre
reconnaissance pour la
sollicitude dont ils ont fait
preuve dans leur enseignement.

INTRODUCTION

Durant ces derniers mois, l'Hypertensine II synthétique a été utilisée comme vaso-presseur dans le service de Réanimation du Centre Médico-Chirurgical Foch.

Nous avons réservé son emploi uniquement aux états de choc graves, prolongés, pour lesquels la néosynéphrine en perfusion veineuse, et même dans quelques cas la noradrénaline, étaient devenues inefficaces. Nous avons éliminé d'emblée les collapsus qui régressent rapidement sous l'influence des vaso-presseurs habituels.

L'Hypertensine a été employée en perfusion intraveineuse dans du serum glucosé; le rétablissement de la masse sanguine, la rééquilibration hydroélectrolytique et la réanimation respiratoire ont été menés parallèlement, lorsque l'état des malades le nécessitait.

Malgré la condition précaire des patients, du fait de leur défaillance circulatoire, mais aussi de la gravité de la maladie causale, nous avons pu mettre en évidence l'action vaso-pressive de l'Hypertensine.

Nous rappellerons d'abord l'historique et les propriétés pharmacologiques de l'Hypertensine II synthétique, avant d'étudier son emploi en clinique.

HISTORIQUE

Pendant ces dernières années, de nombreuses recherches sur la pathogénie de l'hypertension d'origine rénale ont conduit à la découverte du système rénine-hypertensine.

Dès 1898, TIGERSTEDT et BERGMAN font la première description de la rénine (80).

En 1934, par clampage de l'artère rénale, GOLDBLATT réalise une hypertension expérimentale d'origine rénale, similaire à l'hypertension artérielle essentielle (32). Suivant le degré et la durée de la constriction, l'hypertension obtenue sera passagère ou définitive. Dans le cas d'ischémie légère et récente, l'ablation de la pince ou l'ablation du rein ischémié est suivie par le retour de la tension artérielle à la normale.

En 1939, deux groupes de chercheurs, BRAUN-MENENDEZ et ses collaborateurs d'une part (12), HELMER et PAGE (54) de l'autre, attribuent l'hypertension expérimentale à un mécanisme humoral : l'ischémie provoque la sécrétion par le rein d'un enzyme, la rénine.

L'année suivante, HELMER et PAGE démontrent l'absence d'action vaso-pressive de la rénine (56,57); celle-ci ne fait que transformer l'hypertensinogène du plasma en hypertensine qui est vaso-pressive : en effet, la perfusion de vaisseaux

isolés par une solution de Ringer additionnée de rénine ne provoque pas de vaso-constriction, mais si on ajoute de l'hypertensinogène ou du plasma qui en contient, on obtient une élévation de la pression du liquide perfusé.

En 1954, SKEGGS démontre l'existence de deux formes d'Hypertensine (76): l'Hypertensine I se transforme en Hypertensine II sous l'influence d'un enzyme plasmatique.

Ce n'est qu'en 1956 que la structure chimique exacte de l'Hypertensine naturelle fut précisée, d'une part par ELLIOTT et PEART (24, 59) qui travaillèrent sur le sang de boeuf, et d'autre part par BUMPUS, SCHWARZ et PAGE (57) à partir du plasma de cheval.

BRAUN-MENENDEZ démontre alors les propriétés pharmacodynamiques essentielles de l'Hypertensine naturelle (11).

En 1957, SCHWYZER et ses collaborateurs obtiennent par voie synthétique l'Hypertensine I et l'Hypertensine II (70).

MEIER, GROSS, TRIPOD et TURRIAN en font l'analyse pharmacologique (50). PAGE et ses collaborateurs font une étude comparée des actions de l'Hypertensine naturelle - décapeptide et de l'Hypertensine synthétique - octapeptide, et ils concluent à une similitude d'action (58).

Depuis 1958 ont été réalisés les premiers essais d'emploi clinique de l'Hypertensine II synthétique (1, 2, 18, 19, 22, 25, 26, 29, 43, 63 et 81).

LE SYSTEME RENINE - HYPERTENSINE

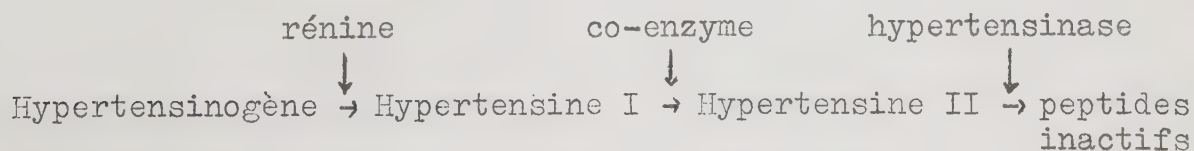
La rénine est un ferment thermolabile et protéolytique, sécrété par le rein ischémiq; elle transforme l'hypertensinogène, qui est une α_2 globuline d'origine hépatique, en Hypertensine, ou angiotonine des anglo-saxons. Celle-ci existe sous deux formes (76) : l'Hypertensine I qui est un décapeptide; elle est activée dans l'organisme par un co-enzyme ou "converting enzyme" en Hypertensine II octapeptide (77); c'est cet octapeptide qui est la forme réellement active.

Corticostéroïdes, oestrogènes et ACTH favorisent la formation d'hypertensinogène par le foie (11).

Le co-enzyme est une protéine non dialysable; il est activé par les halogènes Cl, Br et F et par l'ion NO_3^- ; il est inhibé par les cyanures.

L'Hypertensine est transformée en peptides inactifs par une hypertensinase. L'hypertensinase est un enzyme thermolabile et non dialysable, que l'on retrouve dans le serum, le plasma, les globules rouges, le rein, le foie et la muqueuse intestinale.

Schématiquement, on peut résumer ces réactions par la formule suivante :



La diminution du flux plasmatique rénal, qui entraîne l'ischémie du parenchyme rénal et la sécrétion de rénine, peut relever de différentes causes; il peut s'agir d'une compression de l'artère rénale, mais aussi d'un état de choc. C'est ainsi que chez le chien en état de choc hémorragique BRAUN-MENENDEZ (11) et MIDDLETON (52) ont pu mettre en évidence une augmentation de la rénine dans le sang circulant. Dans une première phase de choc compensé, l'Hypertensine libérée contribue à maintenir la tension artérielle. Dans une seconde phase, la rénine est toujours sécrétée par le parenchyme rénal, mais le stock d'hypertensinogène du plasma a été consommé et le foie ne parvient pas à le synthétiser à un rythme suffisamment rapide; la rénine ne trouve plus de substrat sur lequel agir.

Il semble donc logique en cas de choc de renforcer l'une des réactions physiologiques de défense de l'organisme et de lui fournir directement de l'Hypertensine, quand il n'est plus capable d'en former.

La sécrétion par le parenchyme rénal ischémique d'une substance vaso-pressive peut être illustrée par les deux observations suivantes :

Observation n° 1 : C..., 41 ans.

Malade ayant subi une néphrectomie gauche élargie en 1956 pour cancer du rein et présentant actuellement un volumineux cancer du rein restant.

Jusqu'ici le malade a toujours été normotendu : pression artérielle à 14/9.

Néphrectomie droite élargie le 11 janvier 1960, suivie d'une hémodialyse le 15 et d'une irradiation à dose subléthale le 16.

Homotransplantation rénale le 17 janvier. En cours d'intervention la tension artérielle qui s'était maintenue à 11/7, monte brusquement à 18/8, au déclampage, lors de la mise en circuit du rein.

Un laps de temps de 65 minutes s'est écoulé entre le prélèvement et le déclampage du rein greffé, temps pendant lequel le rein n'a pas été perfusé (cependant, à la 20ème minute, entre l'anastomose artérielle et l'anastomose veineuse, le clamp artériel a été relâché pendant quelques secondes).

Cette élévation tensionnelle est transitoire et ne dépasse pas 45 minutes. Dans les suites opératoires, la tension artérielle est aux environs de 13/10 et il ne se produit aucune autre poussée tensionnelle.

Observation n° 2 : B..., 24 ans.

A la suite d'une contusion lombaire gauche suivie d'hématurie, développement en six semaines d'une hypertension maligne (17/12 cmHg) avec état de mal convulsif et fonds d'oeil "stade IV", chez un sujet jeune et jusque-là normotendu (13/7 cmHg).

Artériographie cérébrale et ventriculographie sont normales et éliminent une cause intracrânienne.

Mais à l'aortographie l'artère rénale gauche est de calibre normal au départ puis diminue de taille. Le rein gauche paraît atrophique.

Une lombotomie exploratrice est pratiquée le 24.6.1960, et la biopsie rénale montre des lésions de néphrite chronique (en fait subaiguë) de type interstitiel.

Néphrectomie gauche le 25.7.60. Au début de l'intervention la pression artérielle est entre 16/12 et 18/13; dès le clampage des vaisseaux rénaux, elle chute progressivement pour atteindre 12/9 en 45 minutes.

Les jours suivants la tension se stabilise à 11/6 et les troubles associés à l'hypertension régressent.

--O--

Ces exemples cliniques n'apportent rien qui ne soit parfaitement connu, mais ils ont le mérite d'illustrer de façon schématique le rôle de l'ischémie rénale et par là de l'Hypertensine dans le déclenchement de poussées hypertensives. Dans les deux cas, en effet, l'élévation tensionnelle est apparue dans un délai bref après l'ischémie du rein, et a régressé rapidement lorsqu'a cessé l'ischémie ou que le parenchyme ischémié a été enlevé.

PHYSICO-CHIMIE

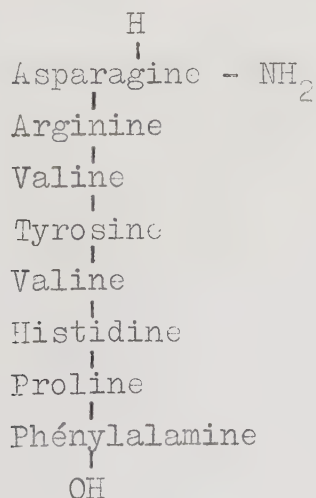
L'Hypertensine II synthétique est thermostable; son action vaso-pressive persiste après chauffage à 100° pendant 30 minutes. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone; insoluble dans l'éther et le chloroforme. Elle est dialysable. Elle est détruite en milieu alcalin.

Poids moléculaire : 1.031.

Formule brute : $C_{49}H_{70}O_{11}N_{14}$.

L'Hypertensine II synthétique est un octapeptide dont le 5ème acide aminé varie selon l'espèce animale; cet acide aminé est la valine chez les bovidés, l'isoleucine chez le cheval. Ces deux hypertensines II ont pu être synthétisées; leur action est identique qualitativement, mais l'ileu5-hypertensine serait 2 à 3 fois plus active.

Chez nos malades, nous avons utilisé la val₅-hypertensine II Asp. ~~B~~amide :



PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Il n'y a pas de différence qualitative entre l'Hypertensine synthétique et l'Hypertensine naturelle.

I. Action vaso-pressive (9, 10, 18, 20, 25, 26, 36, 41, 45, 46, 50, 58, 61)

Chez le sujet normotendu :

1^o) Une injection unique intraveineuse à la dose de 0,1 g/kg entraîne au bout de 30 secondes une élévation tensionnelle franche de l'ordre de 25 à 30 mmHg, puis un retour à la pression initiale après 2 à 5 minutes. La pression diastolique augmente mais moins que la systolique.

La réponse hypertensive est proportionnelle à la dose d'Hypertensine, mais jusqu'à une certaine limite : en augmentant progressivement les doses on aboutit à un palier tensionnel qu'on ne peut pas dépasser quelle que soit la quantité injectée (41).

2^o) Les injections répétées d'une dose déterminée d'Hypertensine produisent toujours la même réponse, même si l'intervalle entre 2 injections est court, même si on prolonge l'expérience plusieurs heures. Il n'y a pas de tachyphylaxie (2, 41, 46).

3^e) La perfusion continue, à la dose de 0,5 à 4 μ /kg par minute, donne une élévation tensionnelle qui se maintient pendant toute la durée de la perfusion, alors qu'avec la noradrénaline, la tension baisse après plusieurs heures de perfusion et on est obligé d'augmenter les doses pour garder un palier tensionnel. Quelle que soit la durée de la perfusion d'Hypertensine, la tension artérielle revient à sa valeur initiale 2 à 4 minutes après l'arrêt de la perfusion.

En aucun cas, cet arrêt n'est suivi d'hypotension secondaire au-dessous du niveau initial, alors qu'avec la noradrénaline l'hypotension secondaire est de règle après une perfusion prolongée (47).

Chez le chien en état de choc hémorragique sévère, une perfusion d'Hypertensine ramène rapidement la tension artérielle à un niveau subnormal; après arrêt de la perfusion, la tension ne retombe que lentement.

4^e) Les réflexes baro-sensibles (49): l'injection d'Hypertensine dans l'adventice du sinus carotidien n'est pas suivie d'hypotension comme on en obtient avec la noradrénaline et la post-hypophyse. L'Hypertensine semble avoir une spécificité d'action plus grande pour le muscle lisse des artérioles que pour celui de la carotide.

II. Action cardiaque (18, 51, 53, 61)

- Il existe une bradycardie réflexe, d'origine vagale, supprimée par l'atropine, mais moins marquée qu'avec la noradrénaline; au contraire, sur le coeur isolé on note une légère tachycardie.

- L'amplitude des contractions de la fibre myocardique est très légèrement augmentée.

- Le travail du coeur s'accroît du fait de l'augmentation des résistances périphériques.

Le volume du coeur à la diastole, la pression veineuse et la pression dans l'oreillette droite augmentent légèrement, tandis que le débit cardiaque a tendance à diminuer; cette diminution devient plus nette pour des doses élevées d'Hypertensine.

L'excitabilité de la fibre myocardique n'est pas augmentée; il n'y a pas d'incompatibilité avec les anesthésiques halogénés.

III. La circulation coronaire (18, 51, 61, 81)

Comme tout analeptique cardiovasculaire, l'Hypertensine augmente la consommation d'oxygène du muscle cardiaque; le problème est de savoir si cette augmentation est compensée par une augmentation parallèle du débit coronaire.

Sur le coeur isolé, l'Hypertensine donne une vasoconstriction des vaisseaux coronaires et diminue le débit coronaire. Mais chez l'animal entier (chat), l'élévation tensionnelle compense cette action; la mesure du flux coronaire par le thermostromhur montre une augmentation légère du débit, mais jamais aussi marquée qu'avec la noradrénaline pour des doses donnant des élévations tensionnelles équivalentes.

Après retour à la normale de la tension artérielle, le flux coronaire diminue un peu mais jamais autant qu'avec la post-hypophyse.

Chez le chien, l'ECG peut montrer des modifications transitoires du segment ST, un aplatissement ou un décalage de l'onde T. Ces troubles de la repolarisation sont plus nets avec la noradrénaline; les troubles de la conduction sont fréquents avec cette drogue, alors qu'ils sont inexistantes avec l'Hypertensine.

Après injections répétées d' Hypertensine à de proches intervalles, cette action coronaire diminue progressivement.

L'association de noradrénaline, de chlorpromazine ou de papavérine améliore la circulation coronaire.

IV. Action sur les autres circulations locales

- Le débit sanguin est globalement diminué dans les

extrémités : la circulation cutanée est nettement diminuée, mais il y a une légère vasodilatation passive des vaisseaux musculaires. Malgré la vasoconstriction périphérique, la température cutanée ne baisse que de 1°20 au maximum (41,11).

- La vasoconstriction est prédominante dans le territoire splanchnique et y est beaucoup plus importante qu'avec la noradrénaline. La résistance périphérique se trouve augmentée, ainsi que la pression veineuse (8). La circulation pulmonaire n'est pas modifiée : les pressions et le tonus des vaisseaux y restent identiques (17).

V. Action sur le rein (6, 7, 11, 18, 20, 21)

La diurèse diminue dans les premières minutes de la perfusion, puis revient à la normale ou même augmente. En fait l'action de l'Hypertensine sur la diurèse est fonction de la dose injectée. Il n'y a pas d'altération importante de la filtration glomérulaire, ni de la sécrétion tubulaire :

La clearance à l'inuline est diminuée de 10 à 15 %. La clearance à l'acide para-amino-hippurique, qui est le reflet du flux plasmatique rénal, est diminuée de 25 %; la vasoconstriction est donc très modérée. Au contraire, avec une perfusion d'adrénaline ou de noradrénaline, ces deux clearances sont diminuées d'environ 75 %.

La fraction de filtration $\frac{\text{(clearance glomérulaire)}}{\text{clearance tubulaire}}$ se trouve un peu augmentée.

La fonction de concentration du rein est conservée; pour les ions Na^+ et Cl^- , l'excrétion urinaire absolue est diminuée, mais leur concentration urinaire est normale. Pour l'ion K^+ , la concentration urinaire est augmentée.

Ces modifications peu importantes de la fonction rénale régressent dès l'arrêt de la perfusion. En fait elles ont été étudiées chez le sujet normotendu, mais il est vraisemblable que chez le malade choqué, l'élévation tensionnelle due à l'hypertensine permet de rétablir une diurèse.

VI. Actions diverses

- L'Hypertensine augmente le tonus et le péristaltisme des muscles lisses (intestin, vésicule biliaire, utérus, uretères), mais à des doses bien supérieures aux doses hypertensives. De même, on a pu mettre en évidence certaines propriétés ocytociques en présence de calcium (14, 64).

- L'amplitude et la fréquence respiratoires ne sont pas modifiées.

- Le métabolisme basal n'est pas influencé.

- L'hématocrite sanguin, les concentrations plasmatiques de Na^+ et Cl^- ne sont pas modifiés.

VII. Tolérance locale (2)

Elle est bonne habituellement.

Aucun cas de nécrose n'a été constaté jusqu'à présent.

A l'inverse de la noradrénaline, la vasoconstriction prédomine dans le territoire splanchnique et non au niveau des vaisseaux cutanés et musculaires.

VIII. Toxicité

Elle paraît être faible.

Expérimentalement, elle a été employée chez l'homme à des doses de 10 γ /kg/minute, sans entraîner d'effets secondaires.

Dans l'intervalle de 4 h. 30, un chien a reçu la dose de 236 γ /kg sans présenter de troubles les jours suivants (18).

IX. Métabolisme

Nous avons vu que l'Hypertensine était transformée en peptides inactifs par un enzyme, l'hypertensinase, ce qui explique son action de courte durée et la nécessité de l'employer en perfusion continue.

X. Antagonistes et synergiques (11, 8, 24, 51)

- Les sympatholytiques ne provoquent ni inversion, ni même de diminution de l'action hypertensive. Ceci a été vérifié avec l'ergotamine, l'yohimbine, les dérivés du benzo-dioxane, la Régitine, la réserpine, la tolazoline et la chlorpromazine.

Par contre l'hydralazine ou Apressoline, à la dose de 0,25 mg/kg, diminue l'élévation tensionnelle due à l'Hypertensine.

- La rachianesthésie et l'administration préalable de ganglioplégiques renforcent l'action de l'Hypertensine, mais si le ganglioplégique est donné en cours de perfusion on note une chute tensionnelle.

- Les substances adrénergiques renforcent l'action périphérique de l'Hypertensine.

XI. Mécanisme d'action (3, 11, 18, 65, 81)

L'action de l'Hypertensine est essentiellement périphérique. Elle agit directement au niveau des muscles lisses des vaisseaux. Son action persiste en effet chez l'animal amyéle.

La vasoconstriction porte sur les artérioles, faiblement sur les veinules, mais pas sur les capillaires. Nous

avons vu qu'elle était maximum dans le territoire de la mésentérique supérieure, plus modérée au niveau de la peau.

Son action cardiaque est négligeable.

Elle n'agit pas par excitation sympathico-surrénalienne; son action n'est, en effet, pas modifiée chez l'animal éviscéré, surrenalectomisé et néphrectomisé.

A l'inverse de la noradrénaline, l'Hypertensine ne provoque pas de contraction de la membrane nictitante du chat.

Son action n'est d'ailleurs pas influencée par les sympatholytiques, ni par les parasymphatholytiques.

Il s'agit d'une action vasoconstrictive directe au niveau des muscles lisses des vaisseaux, et dont le médiateur n'est ni le système sympathique, ni les sympathomimétiques.

L'Hypertensine semble agir sur des récepteurs différents de ceux sur lesquels s'exercent l'adrénaline et même l'histamine.

EMPLOI CLINIQUE
DE L' HYPERTENSINE II SYNTHETIQUE

=====

SURVEILLANCE DU MALADE SOUS PERFUSION D'HYPERTENSINE

En raison de la fugacité d'action de l'Hypertensine, son administration en perfusion veineuse continue s'impose.

Une dose de 1,5 à 2,5 mg d'Hypertensine est dissoute dans du serum glucosé à 5% ; il ne faut pas la mettre directement dans le flacon de sang ou de plasma, car elle y serait rapidement détruite par l'hypertensinase.

Le débit de la perfusion est réglé sur la tension artérielle qui sera prise toutes les 15 minutes. Les doses nécessaires varient de 1 à 10 δ /minute pour un sujet de 65 kg; mais il faut se souvenir qu'au delà d'une certaine limite, l'augmentation des doses ne s'accompagne plus d'une montée tensionnelle.

Il est préférable d'utiliser une veine différente de celle perfusée par la noradrénaline, de façon à apprécier d'une façon plus impartiale la tolérance locale.

Chaque fois que nous en avons eu la possibilité, nous avons pris un ECG avant, pendant et après perfusion d'Hypertensine.

La réanimation doit être menée simultanément.

L'arrêt de la perfusion ne doit pas être brusque, il faut en diminuer progressivement le rythme d'administration.

Les indications

Ce sont tous les états de choc graves, choc traumatique, post-opératoire, toxi-infectieux, choc d'origine centrale (post-anoxique), les collapsus par déshydratation aiguë.

Son emploi en hypotension contrôlée peut être utile, à condition que la perfusion soit très lente pour éviter tout à-coup tensionnel (25).

L'Hypertensine semble être le vaso-presseur de choix dans les collapsus survenant au cours de surdosage par les halogénés, car elle ne favorise pas la survenue de troubles du rythme d'origine ventriculaire.

Observation n° 1

BES... Albert, 49 ans.

Résumé clinique

Tuberculose massive du poumon droit.

Les épreuves fonctionnelles révèlent une amputation ventilatoire de 50 %, due à l'exclusion fonctionnelle du poumon droit.

Mauvais état général.

Pleuro-pneumonectomie le 13.12.59,
avec trachéotomie de sécurité.

Suites opératoires

- Tendance à l'encombrement broncho-pulmonaire et à la cyanose.

Dès la fin de l'intervention :

tachycardie sinusale à 180

digitalisation : XV gouttes par jour.

- Le 14 décembre, E.C.G. : bigéminisme par bloc sino-auriculaire 2-1. Bradycardie à 44.

Arrêt de la digitaline.

- Le 15 décembre : arythmie complète.

1er temps de thoracoplastie le 11.1.60

Suites opératoires normales.

2ème temps de thoracoplastie le 29.1.60

Résumé du compte rendu opératoire :

Une anoxie s'est développée au cours de la phase anesthésique et pendant l'installation des champs. A l'incision, pas de circulation périphérique. L'arrêt cardiaque est évident. Massage cardiaque. Le coeur repart facilement. Trachéotomie complémentaire. Le malade est placé sous Engström. Pas d'inégalité pupillaire; la mydriase régresse. Mouvements respiratoires spontanés et même mouvements des membres. Il semble qu'il se soit écoulé 4 à 5 minutes entre le début de l'anoxie grave et la réanimation.

E.C.G. peropératoire : troubles de la conduction intraventriculaire. Signes d'ischémie-lésion latérale haute.

Tous ces signes disparaîtront dans les 24 heures qui suivent.

Suites opératoires

Coma carus, stade III, avec signes respiratoires (polypnée), troubles du tonus musculaire, globes oculaires révulsés et divergents, pupilles en myosis discret, hyperthermie : il s'agit d'un coma post-anoxique grave.

L'EEG ne montre que des myogrammes qui se superposent à un tracé vraisemblablement plat.

Le 30 janvier :

Amélioration spectaculaire.

Coma vigile.

Plus d'hypertonie mais ébauche d'un syndrome extra-pyramidal.

Polypnée.

Le 30 janvier à 19 h. :

Vomito negro et inhalation du liquide, entraînant une discrète insuffisance respiratoire qui justifie la mise sous Engström. Mais surtout collapsus qui est rapidement contrôlé par une perfusion contenant 5 mg de néosynéphrine.

On note en outre une importante récupération du point de vue psychique et réapparition d'un rythme organisé à l'EEG; mais une hémiparésie droite persiste. Sur l'ECG, les signes d'ischémie myocardique sont discrets.

Les jours suivants :

Malade très encombré et qui se cyanose rapidement chaque fois qu'on arrête l'Engström.

Du 30 janvier au 2 février, tendance au collapsus qui réagit bien aux perfusions de néosynéphrine et d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Nette amélioration de l'EEG sur les tracés successifs.

Le 8 février :

Nouvelle aggravation ventilatoire et circulatoire et de nouveau coma carus.

La pression artérielle est difficilement maintenue

par des perfusions de néosynéphrine (35 mg en 18 heures) et d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Emploi de l'Hypertensine

Le 9 février :

Malade conscient.

Malgré l'accélération de la perfusion de néosynéphrine, la tension artérielle reste à 8/5.

A 10 h.45, une perfusion de 1,5 mg d'Hypertensine dans 500 ml de serum glucosé est installée.

La pression monte instantanément de 8/5 à 13/9.

Le débit de la perfusion est réglé de façon à maintenir la tension systolique autour de 12 (la minima oscillant entre 7 et 8). Le débit correspond ainsi à 2 δ /minute d'Hypertensine.

A 17 h., essai d'arrêt de l'Hypertensine, mais la tension redescend aussitôt à 9/6.

A 18 h., nouvelle perfusion de 1.000 ml de serum glucosé, contenant 1,5 mg d'Hypertensine.

La tension remonte aussitôt à 12/8. La perfusion est réglée au rythme de 1,5 δ /minute d'Hypertensine.

On note une diurèse de 1,750 l. alors qu'elle était autour de 1 litre les jours précédents.

Le 10 février :

A 11 h.30, alors que la tension est à 13/8, essai d'arrêt de l'Hypertensine. La tension descend à 11/8 puis se maintient à 13/8 sous perfusion d'hémisuccinate d'hydrocortisone seulement.

Diurèse : 1.350 ml.

Le 11 février :

A 7 h., la tension se pince à nouveau à $10\frac{1}{2}/7\frac{1}{2}$

A 7 h.30, mise en place d'une nouvelle perfusion d'Hypertensine (1 mg dans 500 ml de serum glucosé).

Un débit de 6 δ /minute fait monter la tension à 13/9.

A 9 h., on ralentit la perfusion (1 δ /minute), la tension reste stable.

A 14 h. on arrête l'Hypertensine; après une hypotension passagère à 10/6, la tension remonte à 12/7.

Un ECG pris 1 heure après arrêt de l'Hypertensine montre une onde T franchement négative mais aussi asymétrique dans toutes les précordiales de V_1 à V_4 . Par comparaison avec le tracé antérieur du 1.2.1960, les ondes T sont plus négatives dans les mêmes dérivations, et il y a une très nette majoration des signes antéro-septaux.

Les jours suivants, l'emploi des vaso-presseurs ne sera plus nécessaire.

Le 14 février :

Amélioration très nette.

Le 16 février :

Décès brutal à 17 h.50 sans nouvel effondrement tensionnel.

A l'autopsie

Au niveau du tronc artériel pulmonaire, il existe un énorme caillot blanchâtre, qui occupe tout le recessus restant de l'artère pulmonaire droite, la bifurcation, et remonte dans l'artère pulmonaire gauche dont il obstrue presque en totalité la lumière.

Coeur : normal.

Coronaires : quelques lésions d'athérome.

En conclusion, thrombose de l'artère pulmonaire née aux dépens de la suture artérielle et ayant entraîné la mort par obstruction du tronc artériel restant.

Discussion

Chez ce malade, le collapsus est d'abord bien contrôlé par la néosynéphrine et l'hémisuccinate d'hydrocortisone; mais après 3 jours, ceux-ci deviennent inactifs. L'Hypertensine fait rapidement disparaître le collapsus.

Un arrêt trop prématuré de l'Hypertensine est suivi d'une chute tensionnelle qui régresse dès la reprise de la

perfusion. 24 heures plus tard, une rechute du collapsus réagit bien à l'Hypertensine.

Pendant les 5 derniers jours, la tension se maintient sans vaso-presseur.

Les signes électrocardiographiques, après arrêt de l'Hypertensine, ne sont pas avec certitude d'origine coronarienne; étant donné qu'il s'agissait d'une hypertension pulmonaire certaine, un coeur pulmonaire aigu a pu réaliser de tels signes électriques, d'autant plus que dans les dérivations standard il existe des signes discrets de surcharge auriculaire et ventriculaire droite plus marqués que dans l'ECG précédent.

Observation n° 2

BOR... Jean-Jacques, 18 ans.

Résumé clinique

Apparition récente d'un syndrome d'hypertension intra-cranienne avec un léger déficit moteur et une hypoes-thésie à droite.

Examen des fonds d'oeil : stase bilatérale et symé-trique.

Radiographie du crâne : refoulement important de l'épiphyse calcifié vers la droite.

E.E.G. (21.3.60) : modifications globales du tracé gauche, prédominant au niveau des régions pariéto-rolandiques.

Artériographie (22.3.60) : artère cérébrale antéri-eure en place, déviation de l'artère pinéale.

Le diagnostic de tumeur intra-cérébrale profonde est posé.

Devant une aggravation rapide des troubles sensitifs, et une altération de la conscience, une intervention de déri-vation est décidée en urgence.

Trous de trépan occipitaux le 24.3.60 vers 19 h.,

En vue d'une ventriculographie.

Une heure et demie après la fin de la trépanation,

./.

apparition d'une agitation et de troubles de la conscience, et installation rapide d'un coma s'accompagnant de pauses respiratoires.

On décide d'intuber le malade immédiatement en salle d'opération et on réintervient. On vérifie l'absence d'hématome. Le cerveau est très oedématié à gauche. Une ponction ventriculaire droite montre que le liquide céphalo-rachidien est sous tension. Un drainage ventriculaire est mis en place.

La respiration semble s'être améliorée.

Suites opératoires

Le 25 mars

0 h. 30 : Coma complet avec mydriase bilatérale.

Aucune réaction motrice à l'excitation.

Ebauche de respiration de Cheynes-Stokes.

Cyanose des extrémités.

Le malade est mis sous oxygène.

2 h. 30 : Apnée. Mise sous Engström.

Collapsus.

Une perfusion de noradrénaline est installée à un rythme de 25 γ /minute.

La tension artérielle remonte vers 16/9 au début de la perfusion, puis redescend progressivement pour atteindre 8/6 vers 10 h. du matin, malgré la noradrénaline.

Une nouvelle perfusion de levophed au rythme de 30 γ /minute (75 gouttes/minute) n'empêche pas la tension de tomber.

Emploi de l'Hypertensine

A 12 h.45 : On installe une perfusion de 500 ml de serum glucosé contenant 2 mg d'Hypertensine.

Débit XX gouttes/minute, soit 4 g/minute.

La tension systolique passe de 7 à 15, puis redescend progressivement.

A 15 h. 35 : Le pouls n'est plus perceptible à la radiale.

L'accélération de la perfusion à 30 g/minute (150 gouttes/minute) ramène la tension à 9.

A 15 h.45 : le ralentissement de la perfusion à 6 g/minute entraîne la disparition du pouls fémoral en 5 minutes, avec pâleur cireuse et coeur très lointain.

A 15 h.50 : l'accélération à 24 g/minute ramène la tension à 12 en 2 minutes, les téguments se recolorent, le pouls est nettement frappé.

A 16 h.20 : la tension maxima est à 9.

Fin de la perfusion

Dans une veine du dos de la main droite, on installe une nouvelle perfusion de 500 ml de serum glucosé contenant 5 mg d'Hypertensine.

Débit : 60 gouttes/minute, soit 30 g/minute.

A 16 h.30 : Tension artérielle à 6 de maxima.

Pouls à 100.

A 17 h. : pouls toujours à 100; tension imprenable malgré un débit de 25 g/minute.

A 17 h. 20 : le malade est laissé 10 minutes sans perfusion.

L'artère fémorale reste perceptible.

A 17 h. 40 : reprise de l'Hypertensine.

L'ECG reste indifférent au rythme et à la présence de la perfusion d'Hypertensine.

ECG pendant la perfusion d'Hypertensine, 5 et 10 minutes après l'arrêt : altérations de la repolarisation (sur-dénivellation de ST et onde T négative en D₁ et VL), telles qu'on en observe fréquemment chez les malades en collapsus, et en l'absence de toute thérapeutique. Il n'y a pas de différence sensible entre les 3 tracés successifs.

Cliniquement :

Coma dépassé, stade IV, avec yeux divergents et mydriase.

Aucune réaction. Aucun réflexe.

Hypothermie.

L'EEG est entièrement plat.

Une ponction ventriculaire gauche ramène du sang pur sous tension avec des caillots.

Apparition sur le dos de la main, en amont de la veine perfusée, d'une plaque livide de 15 cm de haut avec des éléments urticariens de 1 à 2 cm de diamètre.

Fin de la perfusion d'Hypertensine dans la soirée.

./.

Le 26.3.60 :

Etat inchangé.

Coeur régulier à 100.

Artères non perçues.

Hypothermie : 35°2.

Décès à 10 h. 45.

L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Discussion

Chez ce malade, la noradrénaline à un rythme de 30 μ /minute devient inactive après 10 heures de perfusion. Elle est remplacée par une perfusion d'Hypertensine (4 μ /minute) qui ramène la tension à un niveau satisfaisant, mais après 3 heures de perfusion, la tension est à nouveau imprenable; l'accélération de l'Hypertensine à un débit de 30 μ /minute (donc égal au débit de noradrénaline préalablement inactif) ramène la pression à 9 de maxima puis à 12. Mais malgré le rythme rapide de la perfusion, le collapsus réapparaît.

L'Hypertensine s'est montrée ici plus puissante que la noradrénaline mais son efficacité ne s'est pas prolongée.

L'incident local au niveau de la veine perfusée ne peut pas être rapporté avec certitude à l'Hypertensine, car la même veine avait servi pour la noradrénaline.

Observation n° 3

SAV... Félix, 61 ans.

Résumé clinique

Tuberculose ancienne du sommet gauche, les cavernes étant habitées par des aspergillomes.

Exploration fonctionnelle :

capacité vitale : 2.800 cc

volume résiduel : 2.120 cc

VEMS/CV : 46 %

ventilation max.: 45 l.

Lobectomie supérieure gauche, le 21.3.60.

Suites opératoires

Pendant la première semaine, ascension thermique à 39° avec très importante somnolence.

Au bout d'une semaine, on découvre une poche pleurale sus-diaphragmatique que l'on draine; mais on ne peut identifier de germes.

Le drainage est suivi d'une défervescence thermique de 48 h., mais la fièvre réapparaît, malgré une bonne évacuation pleurale.

Au 15ème jour, la suppuration s'est tarie, mais le malade devient de plus en plus somnolent et son état général s'altère.

Au 20ème jour, hyperthermie à 39°5 et apparition d'un météorisme abdominal. Jusque-là les bilans humoraux n'avaient pas été très perturbés.

Un syndrome subocclusif avec diarrhée se constitue, s'accompagnant d'un désordre électrolytique considérable (alcalose métabolique avec hypochlorémie et hypokaliémie).

Devant l'aggravation des signes généraux et l'augmentation du météorisme abdominal, une laparotomie exploratrice est décidée le 23.4.60 : mais celle-ci ne permet pas de trouver la cause de l'occlusion.

Dès la fin de l'intervention, le malade est comateux ; une respiration irrégulière nécessite la mise sous Engström.

Un état de choc est apparu : malgré la perfusion de 65 mg de néosynéphrine en 9 h. (soit 110 μ /minute), associée à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone, la tension artérielle qui était à 7/4 devient progressivement imprenable.

Le 24 avril :

Malade comateux.

Trachéotomie.

Transfusion (400 ml).

Une perfusion de noradrénaline au rythme de 17 μ /minute, associée à de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (175 mg), ne fait pas réapparaître une tension artérielle.

Le 25 avril :

Coma carus.

Anurie.

A 11 h. : arrêt respiratoire et cardiaque brutal, d'une durée de 2 minutes environ; le coeur repart après une percussion thoracique forte.

L'ECG montre une dissociation auriculo-ventriculaire avec bloc complet de la branche droite.

Emploi de l'Hypertensine

A 12 h. : tentative de perfusion avec de l'Hypertensine au rythme de 10 μ /minute.

L'Hypertensine reste totalement inactive malgré une dose totale de 6 mg.

Décès à 19 h. 55.

A l'autopsie, aucune étiologie précise n'est retrouvée.

ECG : pas de modification du tracé sous Hypertensine.

Discussion

Chez ce malade présentant un désordre métabolique sévère et un état de collapsus grave pendant 48 heures, celui-ci n'ayant réagi ni à la néosynéphrine ni à l'hémisuccinate d'hydrocortisone, ni à la noradrénaline, un essai est fait in extremis avec l'Hypertensine. Malgré un débit de 10 μ /minute et une dose totale de 6 mg, le collapsus reste irréversible.

Observation n° 4

HOU... Michel, 11 ans.

Résumé clinique

Craniosténose de découverte fortuite avec syndrome optique important : exophtalmie, quasi-cécité de l'oeil gauche, diminution de l'acuité visuelle à droite, atrophie optique bilatérale.

Développement intellectuel normal. Absence de crises comitiales et de signes neurologiques.

Radiographie du crâne : impressions digitales très marquées.

EEG (22.4.60) : discrètes irrégularités lentes postérieures, un peu plus marquées à droite.

Intervention le 29.4.60.

Ouverture des deux sutures coronales et garniture de plastique.

Ouverture du canal optique gauche.

Drainage du liquide céphalo-rachidien.

Suites opératoires :

Dans la soirée du jour opératoire, enfant agité mais bien réveillé.

Le 30 avril :

Etat satisfaisant.

Enfant tout à fait conscient.

T.A. : 12/6.

A 13 h.45, alors qu'il s'était endormi, brutalement arrêt respiratoire avec cyanose, mousse rosée aux lèvres et émission d'urine, mais sans crise convulsive ni morsure de la langue.

L'enfant est immédiatement intubé et la respiration artificielle sous oxygène est instituée. Dans les minutes qui suivent, il est placé sous Engström.

L'enfant se recolore, mais le pouls est mal frappé, la tension artérielle à $7 \frac{1}{2} / 4$. Il n'y a pas de réaction au pincement ni réflexe cornéen.

Les analeptiques respiratoires sont inefficaces à ramener une respiration spontanée.

La tension artérielle est aux environs de 9/5, mais très instable.

A 22 h. : hypothermie ($34^{\circ}8$); polyurie; le pouls s'est ralenti de 140 à 80; la tension reste basse.

Une perfusion de serum glucosé (1000 ml) contenant 10 mg de néosynéphrine est totalement inefficace (T.A.: 8/6).

1er mai :

Effondrement tensionnel malgré la perfusion de néosynéphrine, et cyanose malgré la respiration artificielle par l'Engström.

A 13 h.20 : arrêt cardiaque suivi, après quelques minutes, de la reprise spontanée des battements cardiaques.

A 13 h.30 : perfusion de noradrénaline (6 μ /minute).

A 14 h., les téguments sont roses. Pouls faible. Tension imprenable. Battements cardiaques réguliers. Température à 35°8. Mouvements spontanés des extrémités.

A 15 h. : pression systolique à 7.

A 24 h. : T.A. à 11/7 (la perfusion avait été accidentellement accélérée).

Le 2 mai :

A 2 h.30 : la pression maxima est à 4. Une nouvelle perfusion de noradrénaline est installée à un rythme de 8 μ /minute, mais est inefficace.

A 10 h.15 : une perfusion très concentrée en noradrénaline (5 mg dans 250 ml de serum glucosé) est passée en 30 minutes, soit 160 μ /minute. On obtient alors une tension artérielle audible à 9 $\frac{1}{2}$ / 5.

Un ECG est pris à 10 h.30 pendant la perfusion de noradrénaline : la partie terminale du complexe rapide est empâtée et dessine dans certaines dérivations (V_3-V_4) une onde r' d'interprétation difficile (bloc intra-ventriculaire).

L'EEG montre un aspect typique de coma dépassé avec activité cérébrale réduite à la ligne isoélectrique.

Emploi de l'Hypertensine

A 11 h., la perfusion de noradrénaline est remplacée par une perfusion d'Hypertensine à un rythme de 17 δ /minute. La tension se maintient à 9/5.

Un autre ECG est pris à 12 h. sous Hypertensine : l'aspect est sensiblement le même, avec une incontestable majoration de QRS qui passe de 10 à 12/100 de seconde. Il n'est pas possible d'attribuer à l'Hypertensine cette modification d'ailleurs terminale.

A 12 h.30 : décès.

L'autopsie pratiquée ne permet pas de découvrir d'explication à cette évolution post-opératoire.

Discussion

Chez cet enfant en état de coma dépassé, la noradrénaline qui était inactive à la dose de 6 et 8 δ /minute, a cependant permis d'obtenir une tension de 9 $\frac{1}{2}$ / 5 en accélérant le débit à 160 δ /minute. L'Hypertensine à un rythme de 17 δ /minute a maintenu la tension à 9/5. Dans cette observation, l'Hypertensine s'est montrée environ 10 fois plus puissante que la noradrénaline.

Observation n° 5

DUV... Pierre, 67 ans.

Résumé clinique

Devant une atteinte marquée de l'état général (amaigrissement de 30 k en un an, anémie à 2.500.000 G.R., hémato-
crité à 26 %), découverte d'un cancer du colon transverse.

D'autre part, artérite des membres inférieurs avec
début de gangrène des orteils rendant le malade impotent.

Depuis juillet 1959, dyspnée d'effort pour laquelle
le malade avait été mis à la digitaline et au régime sans
sel.

ECG pré-opératoire : tracé suggérant une surcharge
ventriculaire gauche importante.

Hémi-colectomie droite le 2.2.60, pour une énorme tumeur
du colon droit, siégeant juste en avant du bloc duodéno-
pancréatique. Rétablissement de la continuité par anastomose
iléo-transverse latéro-latérale.

Examen histologique : épithélioma glandulaire
cylindrique.

Suites opératoires :

Dès le 1er jour, gros encombrement bronchique.

4 février :

Écoulement séreux d'un liquide d'ascite par le drain.

6 février :

Oligurie (450 ml).

Urée sanguine à 1 g/l.

Une sérosité jaune citrin s'écoule très abondamment par le drain.

Dans la nuit, encombrement bronchique avec polypnée, cyanose des extrémités et tachycardie. Malade mis sous oxygène.

Chute tensionnelle de 17/11 à 13/9.

7 février :

Agitation et troubles psychiques.

Polypnée et encombrement bronchique.

Collapsus cardiovasculaire avec cyanose et tachycardie.

Oligo-anurie.

Vomissements noirâtres.

A l'examen : râles fins dans les deux champs pulmonaires, oedème sous-cutané généralisé; la fuite par le drain est presque tarie.

ECG : même aspect de surcharge ventriculaire gauche, sans signe d'infarctus. Seules les ondes T en précordiales gauches sont plus négatives et d'aspect plus franchement ischémique.

L'état de collapsus fait discuter :

- une insuffisance cardiaque,
- une déshydratation,
- un épisode artériel intra-abdominal.

Malade mis en aspiration gastrique, transfusion de 500 ml, ouabaine I.V. puis cédilamide, cortisone.

A 21 h. : T.A. à 9/4, pouls irrégulier à 140.

Une perfusion de 10 mg de néosynéphrine dans 1000 ml de serum glucosé (débit de 14 l/min) reste inefficace; la tension se maintient à $8 \frac{1}{2}$ /5.

8 février :

Etat aggravé.

Collapsus persistant (T.A. maxima : 8).

Ileus paralytique. L'aspiration gastrique a donné 4 l./24 h.

L'encombrement pulmonaire est au premier plan.

Trachéotomie à 13 h.

Elle entraîne une amélioration des signes respiratoires, mais aussi circulatoires (T.A. maxima à 11, puis 12 dans la soirée).

9 février :

Très nette amélioration de l'état général mais malade toujours oligurique et bilan humoral perturbé, malgré une rééquilibration soigneuse (hyperazotémie à 1 g 20, hypokaliémie et hypochlorémie, hypernatrémie).

./.

Vers 13 h., chute tensionnelle progressive. Une perfusion de néosynéphrine passée dans la nuit (17 δ /minute) reste peu efficace.

ECG : tachycardie sinusale à 150. Altération de la repolarisation en rapport avec cette tachycardie.

10 février :

Ecoulement d'un liquide puriforme par la lame.

Etat général stationnaire.

Emploi de l'Hypertensine

A 9 h.30 : une perfusion d'Hypertensine (2 mg dans 500 ml de serum glucosé), au rythme de 5 δ /minute, fait passer la tension artérielle de 9/5 à 12/9. Malgré cette remontée tensionnelle, l'état du malade s'aggrave :

- tachycardie
- respiration irrégulière avec courtes apnées
- cyanose.

Sans qu'on puisse attribuer avec certitude cette aggravation à l'Hypertensine, on arrête la perfusion de cette drogue, que l'on remplace par de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

ECG pris à 11 h.30 (un quart d'heure avant l'arrêt de l'Hypertensine): ne montre pas de modification par rapport à l'ECG pris la veille.

La pression artérielle rechute lentement pour atteindre 8/5 vers 22 h. 30.

Une perfusion de néosynéphrine au rythme de 20 μ /minute est maintenant efficace, et la pression reste stable après son arrêt.

Le 11 février :

L'état du malade s'est amélioré, les bronches sont sèches, mais la déshydratation persiste malgré une réhydratation massive.

Le 12 février :

L'état continue à s'améliorer.

La tension se maintient à 11/7.

Le 13 février :

L'aspiration gastrique ramène du sang frais.

Cyanose et hypotension.

La néosynéphrine (20 μ /minute) en perfusion ramène rapidement la tension systolique à 15, mais le pouls est mal frappé. Puis à nouveau, chute tensionnelle à 7, peu sensible à l'accélération de la perfusion.

La respiration devient irrégulière avec des pauses.

A 2 h. 30 : décès.

Autopsie

- Abdomen :

Présence d'un épanchement de pus franc très abondant (2 à 3 litres).

Au niveau de la suture : abcès péricolique.

La suture iléo-colique est déhiscente sur 3-4 cm.

Toute la lumière colique transverse est rétrécie et occupée par du pus, sans matières.

Pas de thrombose vasculaire mésentérique.

- Thorax :

Epanchement pleural purulent de 500 ml à gauche.

Lobe inférieur du poumon : aspect dense et hémorragique, type poumon apoplexique, évoquant l'embolie pulmonaire. Au sein de ce lobe, abcès de la taille d'une mandarine, englobant le diaphragme (abcès transphrénique).

Dans l'artère pulmonaire gauche, il existe un petit caillot ramifié, présentant l'aspect d'un caillot de migration.

- En conclusion :

Embolie pulmonaire vraisemblable.

Lâchage de suture digestive, avec abcès péricolique ayant migré au poumon.

- Examen histologique :

Foie cardiaque.

Poumon : aspect d'infarctus.

Myocarde : zones sclérogènes et phénomènes dégénératifs des fibres musculaires.

Discussion

Chez ce malade, l'Hypertensine s'est montrée active comme vaso-presseur alors que la néosynéphrine était inefficace. Mais il s'agissait d'un malade artéritique, atteint de cardioangiosclérose avec à l'ECG une surcharge ventriculaire gauche et des ondes T de type ischémique.

Malgré la hausse tensionnelle obtenue avec l'Hypertensine, l'état du malade s'est aggravé; bien que l'ECG ne se soit pas modifié sous Hypertensine, par prudence nous avons interrompu la perfusion.

La mauvaise tolérance coronarienne n'est pas prouvée, d'autant plus que la vérification n'a pas montré d'altération myocardique récente.

Il semble cependant préférable d'éviter l'Hypertensine chez les coronariens, comme l'a déjà signalé TRAEGER (18,81).

Observation n° 6

DEN... Gérard, 20 ans.

Résumé clinique

Malade trouvé inanimé dans son lit, et hospitalisé le 12.2.60 vers 10 heures.

A l'examen :

- Coma carus avec hypertonie musculaire diffuse, réflexes ostéo-tendineux vifs, Babinski bilatéral, trismus.
- Erythrocyanose généralisée.
- Gros encombrement broncho-pulmonaire : mousse rosée et abondante aux lèvres, râles bronchiques et polypnée à 30-40.

Le malade est intubé par voie nasale, la sonde est bien tolérée.

La pression artérielle qui était à 15/7 à l'arrivée chute à 7 de maxima après désobstruction bronchique.

L'étiologie de ce coma reste obscure.

Parmi les examens complémentaires, la recherche de barbituriques dans les urines reste négative.

Fonds d'oeil et liquide céphalo-rachidien sont normaux.

A l'EEG, tracé perturbé dans son ensemble, correspondant à un coma de stade II, sans signe de localisation.

ECG : bloc de branche droit incomplet.

Cliché pulmonaire : aspect floconneux des deux hémithorax, et le lendemain condensation broncho-pneumonique à droite

La réaction de Hirst est restée à deux reprises négative.

Cet épisode comateux a été attribué à une grippe maligne avec oedème pulmonaire, ayant entraîné une anoxie hypercapnique avec coma. La notion d'une intoxication oxycarbonée associée est probable, un réchaud à gaz ayant été trouvé dans la chambre du malade.

Le traitement comprend, en dehors de la réanimation habituelle, des antibiotiques et de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'état de coma commence à régresser dès la 12ème heure; le malade est tout à fait conscient le lendemain. Son état pulmonaire s'améliore rapidement et il peut quitter l'hôpital le 8.3.60.

Emploi de l'Hypertensine

Le collapsus survenu après désobstruction bronchique à son arrivée est traité par l'Hypertensine à la dose de 2mg dans 500 ml de serum glucosé; un débit de 4 J/minute

fait passer la tension de 7/4 à 12/7.

La perfusion est ralentie à un rythme de 3 puis 2 g/minute et est interrompue à 8 h. le lendemain matin. La tension artérielle se maintient aux environs de 11/7 toute la journée, mais chute à nouveau à 8/4 dans la nuit.

Une nouvelle perfusion est installée le 14.2.60 à 2 h. du matin, à un rythme de 1/2 puis 1 /minute d'Hypertensine. Elle élève la tension à 11/7 où elle se maintient après arrêt de la perfusion vers midi.

L'état du malade ne nécessite pas l'emploi des vaso-presseurs les jours suivants.

Pendant les 3 jours où l'Hypertensine a été administrée, la diurèse est restée satisfaisante et respectivement de 1.000, 1.900 et 1.500 ml/24 h.

Un nouvel ECG (15.2.60) montre toujours un bloc de branche droit.

Il faut signaler chez ce malade l'apparition d'une tuméfaction du biceps droit; elle intéresse la totalité du muscle bicipital; elle est dure, mal limitée, sensible, mesure 4 cm x 3 cm, est située à 15 cm au-dessus de l'olécrane. Le périmètre brachial est de 27 cm à droite contre 24 à gauche.

Il n'y a pas de cordon veineux.

Le 18.2.60, la tuméfaction a beaucoup diminué

(25 cm de périmètre brachial), mais induration et douleur persistent, cette dernière s'étendant à tout l'avant-bras.

Le 20.2.60, irritation du médian avec douleur en éclair dans l'avant-bras et irradiant jusque dans les doigts.

La force musculaire du biceps est diminuée, les réflexes bicipital et idio-musculaire sont normaux, la contraction du biceps est douloureuse, les mouvements du coude sont limités; il n'y a pas de troubles sensitifs objectifs.

A la sortie du malade, le 8.3.60, ces troubles n'ont qu'en partie régressé.

Le bras droit avait été réservé aux perfusions d'Hypertensine; celles-ci avaient été strictement intra-veineuses; l'aspect de cette lésion locale est atypique : il n'y a pas de cordon veineux comme avec certains solutés hypertoniques, pas de nécrose comme avec la noradrénaline; cependant la responsabilité de l'Hypertensine doit être retenue bien qu'on ne puisse pas la prouver de façon certaine.

Discussion

L'Hypertensine a été employée d'emblée; ce malade présentait une légère hypertension à son arrivée, en rapport avec une hypercapnie; la désobstruction par aspiration bronchique fait apparaître un état de choc. Celui-ci réagit très

bien à l'Hypertensine. 36 h. plus tard un nouveau collapsus est rapidement contrôlé par l'Hypertensine. La tension se maintient après arrêt de la perfusion.

Ce malade a présenté une myosite rétractile et douloureuse du biceps droit, au-dessus du lieu d'injection de l'Hypertensine. Malgré la bonne tolérance habituelle, cet accident local semble être provoqué par l'Hypertensine.

Observation n° 7

GAU... René, 45 ans

Résumé clinique

Malade hospitalisé dans la nuit du 5 au 6.12.59 pour un coma carus, sans signes de localisation, avec gros encombrement broncho-pulmonaire et cyanose ayant nécessité une trachéotomie, et collapsus cardiovasculaire (T.A. à 6/4).

La recherche de barbituriques dans les urines est négative. On pense à une intoxication par le trichloréthylène, le malade ayant plusieurs fois tenté de se suicider avec cet agent.

A 1 h., une perfusion de noradrénaline est installée, à un débit de 26, puis 48 μ /minute; elle ne permet pas d'élèvever la tension au-dessus de 8/6.

A 10 h., un ECG montre des troubles du rythme avec de nombreuses extrasystoles ventriculaires.

A 11 h. 10, on arrête la noradrénaline; 2 minutes après cet arrêt, les extrasystoles ventriculaires deviennent moins fréquentes; à la 5ème minute, elles ont complètement disparu, le rythme est sinusal.

Mais la pression maxima chute de 8 à 3 $\frac{1}{2}$.

Emploi de l'Hypertensine

A 11 h.30, on installe une perfusion d'Hypertensine, 2 mg dans 500 ml de serum glucosé, à un rythme de 60 gouttes/minute, soit 12 g/minute. La tension maxima remonte et se maintient à 8.

L'ECG pris au début de la perfusion d'Hypertensine montre un rythme sinusal, et aucune modification par rapport à l'ECG pris à 11 h. 20.

Un autre ECG pris à 20 h. montre un tracé normal.

Le bilan humoral fait découvrir une acidose hyperchlorémique :

pH	7,28
Cl	3,95 g p. 1000
urée	0,95
CO ₂ total	36 vol. %
pCO ₂	33 mm Hg
HbO ₂	84,5 %.

Le 7 décembre :

La tension se maintient à 8/6, après avoir ralenti l'Hypertensine à un débit de 6 g/minute.

Un ECG pris à 10 h.15 montre quelques extrasystoles ventriculaires.

Bilan humoral et gaz du sang :

Désaturation en oxygène : $\text{HbO}_2 = 67 \%$

CO_2 total : 36 vol. %

pCO_2 : 39 mm Hg

pH : 7,20

Cl : 3,95 g p. 1000

urée : 0,95.

Le malade est alors mis sous Engström.

A 10 h. 18, disparition des extrasystoles à l'ECG.

Dans la soirée, $\text{HbO}_2 = 90 \%$.

A l'EEG, il y a une dysrythmie lente et généralisée de haute gravité.

La recherche de trihalogénés par la réaction de Fujiwara Ross est positive dans les urines et le plasma. Elle le restera jusqu'au 14ème jour.

Le 8 décembre :

La tension systolique est à 11. Une tentative d'arrêt de l'Hypertensine entraîne une chute tensionnelle à 6/4.

Pendant cet arrêt, on note quelques extrasystoles ventriculaires à l'ECG, qui disparaissent dans la soirée.

L'EEG montre un aspect beaucoup moins fixe et en faveur d'une amélioration; on note différents aspects, correspondant aux niveaux variables du coma.

Le 9 décembre :

L'état clinique est inchangé.

Après un ralentissement progressif de la perfusion d'Hypertensine, celle-ci est arrêtée à 10 h.; après une chute passagère à 10/7, la tension se maintient à 12/8.

Le bilan humoral et les gaz du sang sont satisfaisants.

A 12 h. 45 on arrête l'Engström.

Le 10 décembre :

Le malade réagit au pincement, la tension est stable.

Le 11 décembre :

Malade conscient, mais obnubilé.

A l'EEG, il n'y a plus d'ondes delta, mais il n'y a toujours pas de réaction d'arrêt visuelle.

Les jours suivants, apparaît une hyperthermie à 39°, en rapport avec une infection urinaire à pyocyanique puis avec une infection pulmonaire (abcès du poumon) qui sont toutes deux traitées par les antibiotiques.

Le malade sort de l'hôpital le 30.12.59.

Du 6 au 9 décembre, notons une diurèse de 500, 900, 1.700 et 2.000 ml/24 h.

Discussion

Chez ce malade ayant une intoxication grave par le trichloréthylène, avec collapsus cardiovasculaire, l'emploi

de noradrénaline a entraîné l'apparition de troubles du rythme avec nombreuses extrasystoles ventriculaires; celles-ci ont disparu dès l'arrêt de la noradrénaline.

L'Hypertensine employée alors a corrigé le collapsus, sans faire réapparaître les extrasystoles.

Les doses totales d'Hypertensine utilisées ont été de 18 mg en 3 jours. La durée de la perfusion a été de 70 h.

Cette observation est à rapprocher de celles de DHUNER et collaborateurs (23). Ceux-ci ont montré que les vaso-presseurs adrénergiques aggravent les troubles du rythme, d'origine ventriculaire, causés par le trichloréthylène.

Tableau Récapitulatif des
7 observations

(pages suivantes 57 et 57 bis)

Observ. n°	Age	Diagnostic clinique	Néosynéphrine préalable	Noradrénaline préalable
1 BES.	49	Pneumonectomie Coma post-anoxique. (Arrêt cardiaque).	échec	
2 BOR.	18	Hémorragie intra- ventriculaire d'origine tumorale. Coma dépassé.		25-30 μ /mn inactive après 10 h.
3 SAV.	61	Lobectomie. Désordre métaboliques. Syndrome subocclusif. Arrêt cardiaque 2 mn.	110 μ /mn échec	17 μ /mn échec
4 HOU.	11	Intervention pour craniosténose. Troubles respiratoires. Arrêt cardiaque.	échec	6-8 μ /mn puis 160 μ /mn
5 DUV.	67	Hémicolectomie. Insuffisance cardiaque Artérite des M.I. Désordre électrolytique	17 μ /mn échec	
6 DEN.	20	Grippe maligne. Oedème pulmonaire. Coma anoxique. Intoxication au CO ?		
7 GAU.	45	Intoxication par trichloréthylène. Coma carus. Troubles du rythme.		24 puis 48 μ /mn troubles du rythme

Hypertensine	Résultats après Hypertensine	T.A. après arrêt de perfusion	Incidents	Autopsie
2,5 - 1,5 g/mn 6-1 g/mn	T.A. : 8 $\frac{1}{2}$ $\rightarrow$ 13 10 $\frac{1}{2}$ $\rightarrow$ 13	13 10 puis 12	Aspect ECG à discuter	Thrombose massive de l'art. pulmon.
4 g/mn 30 g/mn	7 $\rightarrow$ 15 $\rightarrow$ 12 puis inactive	imprévisible	Aspect ECG à discuter	non effectuée
10 g/mn	échec			aucune étiologie retrouvée
17 g/mn	$\rightarrow$ 3	Décès en cours de perfusion		aucune étiologie retrouvée
3-6-8 g/mn	9 $\rightarrow$ 14	11 12 h. plus tard : 8	Tachycardie cyanose Respiration irrégulière	Lâchage suture digestive. Abscès péricolique. Embolie pulmon.
4-3-2 g/mn $\frac{1}{2}$ - 1 g/mn	7 $\rightarrow$ 12 8 $\rightarrow$ 11	10 11	Tuméfaction bicipitale	Guérison
12 puis 6 g/mn 70 heures	3 $\frac{1}{2}$ $\rightarrow$ 8	11		Guérison

C O N C L U S I O N

L'Hypertensine est le résultat de l'activation de l'hypertensinogène d'origine hépatique par la rénine, sécrétée par le rein eschémique. Il existe deux sortes d'Hypertensine, c'est l'Hypertensine II synthétique - octapeptide que nous avons utilisée chez 7 de nos malades.

Notre choix s'est intentionnellement fixé sur des collapsus graves, accompagnant une atteinte des centres supérieurs, un coma post-anoxique, des troubles neuro-végétatifs ou un important déséquilibre humoral. Les résultats obtenus n'ont pas été appréciés en fonction de l'évolution finale; en effet chez la plupart de nos malades la guérison définitive a été impossible du fait de lésions cérébrales irréversibles.

Malgré la gravité de la situation, l'Hypertensine a prouvé sa puissante action hypertensive. Les doses employées ont varié de 1 à 12 γ /minute.

L'Hypertensine s'est montrée active chez 6 malades, alors que chez 3 d'entre eux la néosynéphrine est restée inactive et chez les 3 autres la noradrénaline a été inactive; chez un seul malade, nous avons eu un échec complet.

L'activité de l'Hypertensine n'a pas décliné en cours de perfusion. Nous n'avons pas observé d'hypotension secondaire, les durées de perfusion maxima ont cependant été de 18, 25 et 70 heures.

Son action sur les coronaires est restée discutable: nous avons observé une aggravation clinique sous perfusion d'Hypertensine chez un malade atteint de cardioangiosclérose, mais elle n'a pas été confirmée par l'ECG ni à l'autopsie. Chez deux autres malades, nous avons noté de discrètes altérations de l'ECG, mais qui ne sont pas imputables avec certitude à l'Hypertensine. Dans les autres observations, l'ECG ne s'est pas modifié pendant et après perfusion. Il semble cependant préférable de rester prudent dans l'emploi de l'Hypertensine chez les coronariens.

A l'inverse des autres vaso-presseurs, l'Hypertensine n'a pas favorisé l'apparition de troubles du rythme dans un cas d'intoxication par les halogénés avec collapsus.

La diurèse est restée satisfaisante pendant la perfusion d'Hypertensine.

La tolérance locale a semblé bonne; nous n'avons jamais observé de nécrose, mais nous avons eu à déplorer un cas de myosite rétractile du biceps.

L'Hypertensine peut donc être considérée comme une thérapeutique symptomatique du choc grave; elle ne doit pas se substituer au traitement étiologique du choc, au rétablissement de la masse sanguine, à la rééquilibration humorale, qui doivent être conduits de pair.

L'Hypertensine permet de passer un cap difficile en rétablissant une pression artérielle suffisante pour éviter une anoxie cérébrale et rénale; mais si l'affection causale n'a pas été traitée, l'hypotension réapparaît dès l'arrêt de la perfusion.

Le Président de la Thèse,

J. BAUMANN

Vu : le Doyen

L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Paris, le 20 Octobre 1960

Le Recteur,

Président du Conseil de
l'Université,

J. SARRAILH

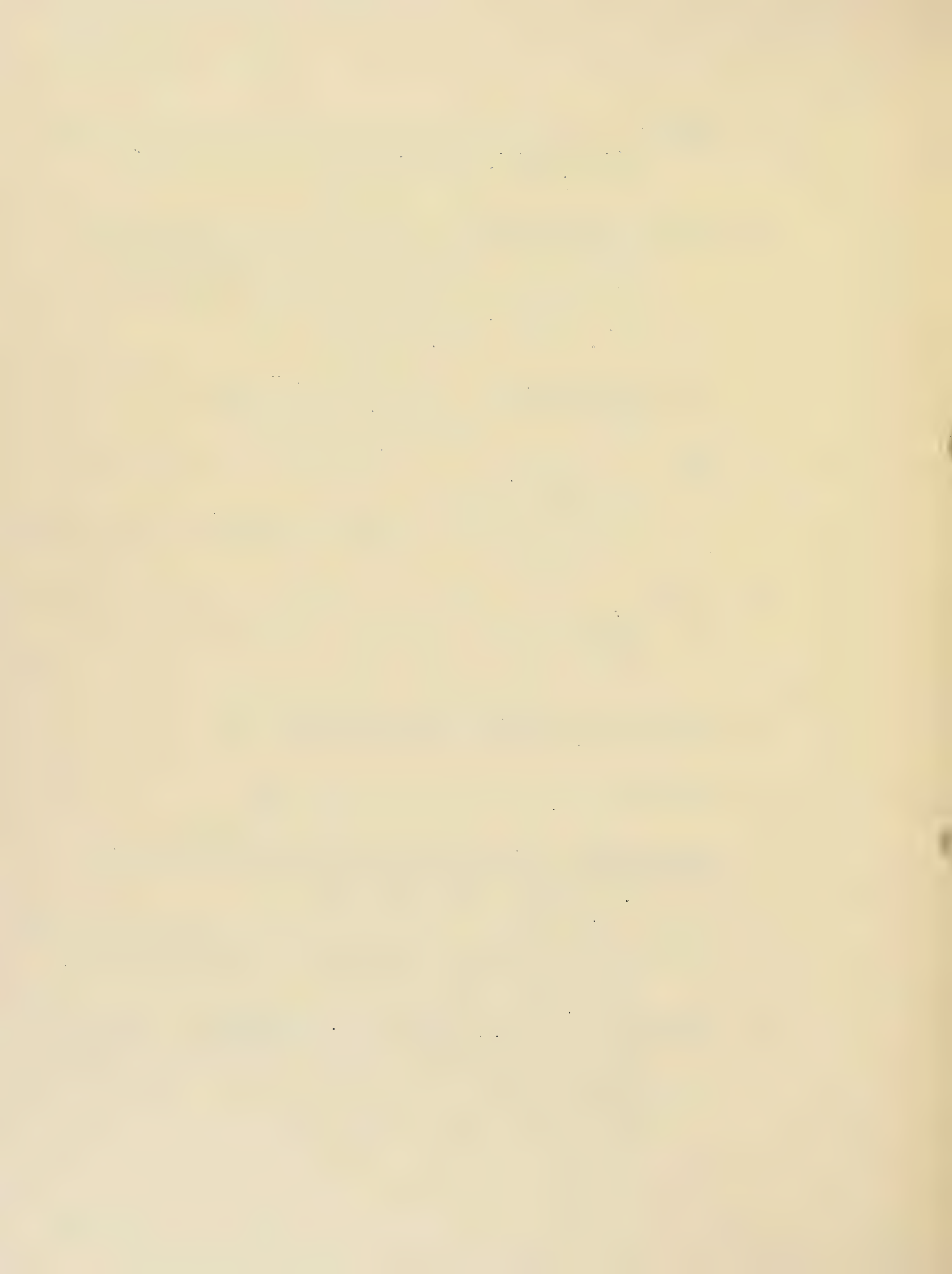
BIBLIOGRAPHIE

- 1- BERGMANN, H. Prophylaxe und Therapie der Narkose-Komplikationen in der Zahn-, Mund- und Kiefer-Heilkunde.
Conférence prononcée à la Session des Médecins-Dentistes Autrichiens, Salzbourg, 19 sept. 1958.
- 2- BERGMANN, H. Klinische Erfahrungen mit dem neuen Vasopressor Hypertensin.
Wien. med. Wschr., 110, 7, 148-150, 1960.
- 3- BIANCHI, A., De SCHAEPPDRYVER, A.F., VLEESCHOUWER, G.R. et PREZIOSI, P. Mécanisme de l'action hypertensive de l'Hypertensine synthétique.
Comm. préliminaire Soc. Belge de Physiol., Louvain, 12 déc. 1958.
- 4- BINET, L. et BARGETON, D. Inactivation par le poumon d'une substance hypertensive d'origine rénale.
C.R. Soc. Biol. Paris, 136, 134-138, 1942.
- 5- BINET, L. et BURSTEIN, M. Sur la vasomotricité des vaisseaux périphériques.
Presse méd., 57, 445, 1949.
- 6- BOCK, K.D., DENGLER, H., KRECKE, H.J. et REICHEL, G. Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf Electrolythaushalt, Nierenfunktion und Kreislauf beim Menschen.
Klin. Wschr., 36, 808, 1958.
- 7- BOCK, K.D. et KRECKE, H.J. Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die PAH- und Inulin Clearance die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen.
Klin. Wschr., 36, 69, 1958.
- 8- BOCK, K.D., KRECKE, H.J. et KUHN, H.M. Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf Blutdruck, Atmung und Extremitätendurchblutung des Menschen.
Klin. Wschr., 36, 254, 1958.
- 9- BRADLEY, S.E. et PARKER, B. The hemodynamic effects of angiotonin in normal man.
J. clin. Invest., 20, 715-719, 1941.

- 10- BRANDT, J.L. et GRUHN, J.G. Effect of renin on proteinuria and PAH clearance at low plasma levels.
Am. J. Physiol., 153, 458-464, 1948.
- 11- BRAUN-MENENDEZ, E. Pharmacology of renin and hypertensin.
Pharmacol. Rev., 8, 25, 1956.
- 12- BRAUN-MENENDEZ, E., FASCIOLO, J.C., LELOIR, L.F. & MUNOZ, J.M.
Rev. Soc. argent. Biol., 15, 420, 1939.
- 13- BRAUN-MENENDEZ, E., FASCIOLO, J.C., LELOIR, L.F. & MUNOZ, J.M.
J. Physiol., 98, 283, 1940.
- 14- BUMPUS, F.M., SCHWARZ, H. et PAGE, I.H. Partial separation of an ocytotic principle from preparations of angiotonin.
Circ. Res., 4, 488, 1956.
- 15- BUMPUS, F.M., SCHWARZ, H. et PAGE, I.H. Synthesis and pharmacology of the octapeptide angiotonin.
Science, 125, 886, 1957.
- 16- BUMPUS, F.M., SCHWARZ, H. et PAGE, I.H. Synthesis and properties of angiotonin.
Circulation, 17, 664, 1958.
- 17- CARLIER, J., LEJEUNE-LEDANT, G. et BARAC, G. Angiotensine, 5 hydroxytryptamine et circulation pulmonaire chez le chien.
C.R. Soc. Biol., 152, 1034, 1958.
- 18- CIER, J.F. TRAEGER, J., FRIES, D. et DELEUZE, R. Etude expérimentale des effets vasculaires de l'Hypertensine.
Lyon méd., 11, 687-707, 1960.
- 19- CONTI, T. Impiego in pratica chirurgica di un nuovo vasopressore di sintesi : l'ipertensina.
Settimana osp., 2, 53-57, 1960.
- 20- CORCORAN, A.C., KOFLSTAEDT, K.G. et PAGE, I.H. Changes of arterial blood pressure and renal hemodynamics by injection of angiotonin in human beings.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 46, 244, 1941.
- 21- CORCORAN, A.C. et PAGE, I.H. The effects of angiotonin on renal blood flow and glomerular filtration.
Am. J. Physiol., 130, 335, 1940.

- 22- DAURI, A., FRANCESCHINI, G. et HORVATH, D. Prime applicazioni cliniche dell' ipertensina sintetica. Gazz. internaz. med., 64, 259, 1959.
- 23- DHUNER, K.G., NORDQUIST, P. et RENSTRÖM, B. Cardiac irregularities in trichlorethylene intoxication. Influence of various drugs on arrhythmia. Acta anaesth. Scand., 2, 121-135, 1957.
- 24- ELLIOTT, D.F. et PEART, W.S. Amino-acid sequence in a Hypertensin. Nature, 177, 527, 1956.
- 25- FANTONI, A. et VEGETO, A. Primi risultati sull' impiego dell' ipertensina sintetica nel trattamento del collasso circolatorio durante l'intervento chirurgico. Gazz. internaz. med., 64, 2874, 1959.
- 26- FINNERTY, F.A., MASSARO, G.D., SIGDA, F.J. et TUCKMAN, J. Preliminary observations on the pressor and hemodynamic properties of antiotensin II in man. Am. Heart Ass., session annuelle, oct. 1959
- 27- FRIEDMAN, S.M., FRIEDMAN, C.L. et NAKASHIMA, M. Effect of angiotonin on the distribution of sodium, potassium and water in the rat. Nature, 180, 194, 1957.
- 28- FURCHGOTT, R.F. Pharmacol. Rev., 7, 183, 1955.
- 29- GERSMeyer, E.F., SPITZBARTH, H. et WEYLAND, H. Kreislaufuntersuchungen mit synthetischem Hypertensin.II. Klin. Wschr., 36, 1061, 1958.
- 30- GOLDBLATT, H. The renal origin of hypertension. Physiol. Rev., 27, 120, 1947.
- 31- GOLDBLATT, H., LAMFROM, H. et HAAS, E. Physiological properties of renin and hypertensin. Am. J. Physiol., 175, 75-83, 1953
- 32- GOLDBLATT, H., LYNCH, J., HANZAL, R.F. et SUMMERVILLE, W.W. Studies on experimental hypertension : the production of persistent elevation in systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. exp. Med., 59, 347, 1934.

- 33- GROSS, F. Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe ?
Klin. Wschr., 36, 693, 1958.
- 34- GROSS, F. et LICHTLEN, P. Verstärkung der pressorischen Wirkung von Renin, drucksteigernden Peptiden und adrenergischen Wirkstoffen nach Nephrektomie und bei Überdosierung von Cortexon und Kochsalz an der Ratte-Naunyn-Schmiedebergs.
Arch. exper. Path., 233, 323, 1958.
- 35- GROSS, F. et SULSER, F. Wirkungsverstärkung von Renin und Nierenextrakt an der nierenlosen Ratte.
Arch. exper. Path., 229, 338, 1956.
- 36- GROSS, F. et TURRIAN, H. Pharmacology of Hypertensin and synthetic analogues.
Proc. Symposium on "Polypeptides which affect smooth muscles and blood vessels", Londres, 23-24 mars 1960 (sous presse).
- 37- HELMER, O.M. Differentiation between two forms of angiotonin by means of spirally cut strips of rabbit aorta.
Am. J. Physiol., 188, 571, 1957.
- 38- HERRICK, J.F., CORCORAN, A.C. et ESSEX, H.E.
Am. J. Physiol., 135, 88, 1941.
- 39- HOLTON, P.
Brit. J. Pharmacol., 3, 328, 1948.
- 40- HUGHES-JONES, N.C., PICKERING, G.W., SANDERSON, P.H., SCARBOROUGH, H. et VANDENBROUCKE, J.
J. Physiol., 109, 228, 1949.
- 41- IMHOF, P. HÜRLIMANN, A. et STEINMANN, B. Periphere Kreislaufuntersuchungen mit synthetischem Hypertensin II.
Cardiologia, 34, 120, 1959.
- 42- JAQUES, R., KÜTTNER, K., BEIN, H.J. et MEIER, R. "Bindung" eines synthetischen Polypeptides (Hypertensin) an Heparin und Freisetzung des Peptides durch Compound 48/80 in vitro.
Experientia, 16, 4, 147, 1960.



- 43- KIPFER, K. Postural hypotension; ein Therapieversuch mit synthetischem Hypertensin II. *Cardiologia*, 34, 131, 1959.
- 44- KUSCHINSKY, G. et LÜLLMANN, H. Über die Wirkung von synthetischem Hypertensin auf Kammer und Vorhofsmuskulatur der Katze. *Klin. Wschr.*, 37, 928, 1959.
- 45- LANDES, G. et KUMMER, P. Das regulative Verhalten des experimentellen Hypertensinhochdrucks im Vergleich zur Hypertension. *Münch. med. Wschr.*, 101, 184, 1959.
- 46- LICHTLEN, P., BUHLMANN, A. et SCHAUB, F. Untersuchungen über die blutdrucksteigernde Wirkung von synthetischem Hypertensin II am normotonen Menschen. *Cardiologia*, 35, 139, 1959.
- 47- MAI MEJAC, J. et DONNET, V. *C.R. Soc. Biol.*, 119, 734, 1935.
- 48- MAIWALD, K. H. Hypertensin; Isolierung, Aufklärung der Struktur und Synthese. *Dtsch. med. Wschr.*, 82, 1017, 1957.
- 49- Mc CUBBIN, J. W., PAGE, I. H. et BUMPUS, F. M. Effect of synthetic angiotonin on the carotid sinus. *Circ. Res.*, 5, 458, 1957.
- 50- MEIER, R., GROSS, F., TRIPOD, J. et TURRIAN, H. Pharmakologische Charakterisierung von synthetischem Hypertensin. *Experientia*, 13, 361, 1957.
- 51- MEIER, R., TRIPOD, J. et STÜDER, A. Comparaison des propriétés vasculaires périphériques de l'Hypertensine synthétique et de divers vasoconstricteurs. *Arch. Int. Pharm. Thé.*, 117, 185, 1958.
- 52- MIDDLETON, S. The effects of renin and angiotonin in shock. *Am. J. Physiol.*, 141, 132-137, 1944.
- 53- MIDDLETON, S. et WIGGERS, C. J. The effects of renin and angiotonin on cardiac output and total peripheral resistance. *Am. J. Physiol.*, 141, 128-131, 1944.
- 54- PAGE, I. H. The production of persistent arterial hypertension by cellophan perinephritis. *J.A.M.A.*, 113, 2046, 1939.

- 55- PAGE, I.H. Angiotonin. In "Polypeptides which stimulate plain muscle."
J.H. Gaddum édit., Edinburgh, E. & S. Livingstone, 1955.
- 56- PAGE, I.H. et HELMER, O.M. Angiotonin activator, renin and angiotonin inhibitor and the mechanism of angiotonin tachyphylaxis in normal hypertensive and nephrectomized animals.
J. exper. Med., 71, 29, 495, 1940.
- 57- PAGE, I.H. et HELMER, O. Angiotonin-activator and renin and angiotonin inhibitor.
Am. J. Physiol., 129, 435, 1940.
- 58- PAGE, I.H., Mc CUBBIN, J.W., SCHWARZ, H. et BUMPUS, F.M. Pharmacologic aspects of synthetic angiotonin.
Circ. Res., 5, 552, 1957.
- 59- PEART, W.S. The isolation of a hypertensin.
Biochem. J., 62, 520, 1956.
- 60- PICKFORD, M. et WATT, J.A.
Quart. J. exp. Physiol., 36, 205, 1951.
- 61- POTGIETER, L., SCHMITTHENNER, J.E., FORTE, I., WILLIAMS, A.J. et HAFKENSCHIEL, J.H. Hypertensin II - Peptiden : effect of infusions on coronary flow and cardiopulmonary mechanisms.
Am. Physiol. Soc., session d'avril 1959.
- 62- PREZIOSI, P., BIANCHI, A. et DE SCHARPDYVER, A.F. Pharmacological actions of the anaphylactic isolated guinea pig lung.
Arch. intern. Pharm. Thé., 120, 374, 1959.
- 63- QUERCI, M., AMASIO, C. et VISCA, A. Sul trattamento dell'ipotensione nella pratica chirurgica : primi studi clinici coll'ipertensina sintetica.
Minerva anest., 24, 505, 1958.
- 64- RENSON, J., BARAC, G. et BACQ, Z.M. Angiotensines, calcium et effet ocytotique.
C.R. Soc. Biol., 153, 706, 1959.
- 65- RENSON, J., BARAC, G. et BACQ, Z.M. Effets de deux angiotensines synthétiques sur la pression artérielle et la membrane nictitante du chat.
C.R. Soc. Biol., 153, 10, 1621-1624, 1959.

- 66- RITTEL, W., ISELIN, B., KAPPELER, H., RINIKER, B. et SCHWYZER, R. Synthese von Hypertensin-II-peptiden. Angew. Chem., 69, 179, 1957.
- 67- RITTEL, W., ISELIN, B., KAPPFLER, H., RINIKER, B. et SCHWYZER, R. Synthese eines hochwirksamen Hypertensin II-amids. Helv. chim. Acta, 40, 614, 1957.
- 68- SCHWARZ, H., BUMPUS, F.M. et PAGE, I.H. J. Am. Chem. Soc., 79, 5697, 1957.
- 69- SCHWYZER, R. Synthese von Polypeptid-Wirkstoffen. Chimia, 12, 53, 1958.
- 70- SCHWYZER, R., ISELIN, B., KAPPELER, H., RINIKER, B., RITTEL, W. et ZUBER, H. Synthese von Hypertensin-Peptiden. Über die partielle Hydrolyse von Hypertensin-Asp- β -amiden zu den entsprechenden Dicarbonsäuren-Hypertensin II-analoge. Chimia, 11, 335, 1957.
- 71- SCHWYZER, R., ISELIN, B., KAPPELER, H., RINIKER, B., RITTEL, W. et ZUBER, H. Synthese hochwirksamer Dekapeptide mit der Aminosäuresequenz des Val⁵-Hypertensins I. Helv. chim. Acta, 41, 1273, 1958.
- 72- SCHWYZER, R., ISELIN, B., KAPPELER, H., RINIKER, B., RITTEL, W. et ZUBER, H. Synthese hochwirksamer Oktapeptide mit der vermutlichen Aminosäuresequenz des noch unbekannten Hypertensins II aus Rinderserum. Helv. chim. Acta, 41, 1287, 1958.
- 73- SCHWYZER, R., RINIKER, B., ISELIN, B., RITTEL, W., KAPPELER, H. et ZUBER, H. Val⁵-Hypertensin I und II. Chimia, 12, 91, 1958.
- 74- SCHWYZER, R. et SIEBER, P. Neuere Synthesen auf dem Peptidgebiet. Chimia, 10, 265, 1956.
- 75- SKEGGS, M.T., LENTZ, K.E., KAHN, J.R., SHUMWAY, N.P. et WOODS, K.R. The amino-acid sequence of hypertensin II. J. exper. Med., 104, 193, 1956.
- 76- SKEGGS, L.T., MARSH, W.H., KAHN, J.R. et SHUMWAY, N.P. The existence of two forms of Hypertensin. J. Exper. Med., 99, 275, 1954.

- 77- SKEGGS, L. T., KAHN, J. R. et SHUMWAY, N. P. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. J. exper. Med., 103, 295, 1956.
- 78- SPITZBARTH, H., WEYLAND, H. et GERSMAYER, E. F. Akzidentelle systolische Herzgeräusche und Strömungsschwankungskurve in der Lungenschlagader. Zschr. Kreisf. Forsch., 47, 965, 1958.
- 79- TIFFENEAU, M. et SCHEINER, H. Bull. Acad. Med., 120, 25, 1938.
- 80- TIGERSTEDT, R. et BERGMAN, P. G. Niere und Kreislauf. Scand. Arch. Physiol., 8, 223, 1898.
- 81- TRAEGER, J., CIER, J. F. et DELBUZE, R. Quelques données pharmacodynamiques sur l'Hypertensine et ses essais d'utilisation clinique. Rev. frse Et. clin. biol., 5, 4, 381-384, 1960.
- 82- TRUETA, J. Studies on the renal circulation. Blackwell Scientific Publication, 1947.
- 83- TUPPY, H. Arch. exper. Path. Pharm., 228, 94, 1956.
- 84- WILKINS, R. W. et DUNGAN, C. N. J. clin. Invest., 20, 721, 1941.
- 85- WOOLLEY, D. M. et MERRIFIELD, R. B. Science, 128, 238, 1958.

